



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 569 802 A1**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 93107103.9

22 Anmeldetag: 01.05.93

51 Int. Cl. 5: **C07D 207/12, C07D 217/06, C07D 217/14, C07D 295/12, C07D 311/84, C07D 401/06, C07D 405/06, A61K 31/40, A61K 31/47, A61K 31/35**

30 Priorität: 09.05.92 DE 4215213

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
18.11.93 Patentblatt 93/46

84 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE**

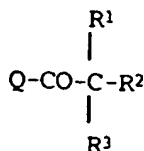
71 Anmelder: **MERCK PATENT GmbH**  
Postfach,  
Frankfurter Strasse 250  
D-64271 Darmstadt(DE)

72 Erfinder: **Gottschlich, Rudolf, Dr.**  
Buchenweg 1  
W-6109 Reinheim(DE)  
Erfinder: **Ackermann, Karl-August**  
Am Pfarrweiher 40  
W-6105 Ober-Ramstadt(DE)  
Erfinder: **Prücher, Helmut**

Königsbergerstrasse 9  
W-6148 Heppenheim(DE)  
Erfinder: **Seyfried, Christoph, Dr.**  
Mathildenstrasse 6  
W-6104 Seeheim(DE)  
Erfinder: **Greiner, Hartmut, Dr.**  
Dieburgerstrasse 218  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: **Bartoszyk, Gerd**  
Heinrich-Fulda-Weg 22  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: **Mauler, Frank, Dr.**  
Am Geisgalgen 2  
W-6104 Seeheim(DE)  
Erfinder: **Stohrer, Manfred, Dr.**  
Kreyszigstrasse 11  
W-6500 Mainz 1(DE)  
Erfinder: **Barber Andrew, Dr.**  
Rudolf-Diesel-Strasse 158  
W-6108 Weiterstadt(DE)

54 Arylacetamide.

57 Neue Arylacetamide der Formel I

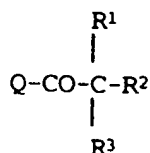


I

worin Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
zeigen analgetische und neuroprotektive Eigenschaften und binden mit hoher Affinität an Kappa-Rezeptoren.

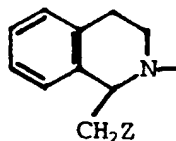
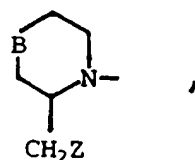
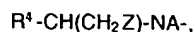
EP 0 569 802 A1

Die Erfindung betrifft neue Arylacetamide der Formel I

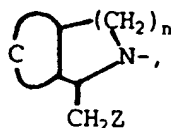


I

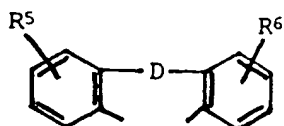
worin  
Q



oder



R<sup>1</sup> Ar, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Cycloalkyl-alk mit 4-8 C-Atomen,  
R<sup>2</sup> Ar,  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch



R<sup>3</sup> H, OH, OA oder A,  
R<sup>4</sup> A oder Phenyl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach durch F, Cl, Br, I, OH, OA, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A oder NA<sub>2</sub> substituiert sein kann,  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, OA, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> oder Methylendioxy,  
A Alkyl mit 1-7 C-Atomen,  
B CH<sub>2</sub>, O, NH, NA, N-COA, N-COOA oder eine Bindung,  
C ein ankondensiertes Ringsystem mit 3-5 C-Atomen, wobei gegebenenfalls ein C-Atom durch S, N oder O ersetzt sein kann und welches gegebenenfalls ein- oder zweifach durch F, Cl, Br, I, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NH-COA, NA-COA oder NH-CONH<sub>2</sub> substituiert sein kann,  
D CH<sub>2</sub>, O, S, NH, NA, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>NA- oder eine Bindung,  
Z 1-Pyrrolidinyl, welches gegebenenfalls einfach durch OH, OA O-COCH<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>OH substituiert sein kann,  
Ar einen mono- oder bicyclischen aromatischen Rest, der gegebenenfalls ein N-, O- oder S-Atom enthalten kann und ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH, OA, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCOA und/oder NHCONH<sub>2</sub> substituiert sein kann,  
-alk einen Alkylrest mit 1-7 C-Atomen

und

n 1 oder 2

bedeuten,

sowie deren Salze.

5 Ähnliche Verbindungen sind in DE-A1-39 35 371 beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Sie zeigen eine analgetische Wirkung und antagonisieren insbesondere die entzündungsbedingte Hyperalgesie. So wirken die Verbindungen im "Writhing Test" 10 an Mäusen oder Ratten (Methode vgl. Siegmund et al., Proc. Soc. Exo. Biol. 95, (1957), 729-731). Die analgetische Wirkung läßt sich ferner im "Tail-Flick-Test" an Mäusen oder Ratten nachweisen (Methodik vgl. d'Amour und Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 72, (1941), 74-79), ferner im "Hot plate test" (vgl. Schmauss und Yaksh, J. Pharmacol. Exp. Ther. 228, (1984), 1-12 und die dort zitierte Literatur). Besonders 15 starke Wirkungen sind an Ratten im Modell der Carrageenin-induzierten Hyperalgesie (vgl. Bartoszyk und Wild, Neuroscience Letters 101 (1989) 95) zu beobachten. Dabei zeigen die Verbindungen keine oder nur geringe Neigung zu physischer Abhängigkeit. Außerdem treten antiinflammatorische, antiasthmatische, diuretische, antikonvulsive, neuroprotektive und/oder antitussive Wirkungen auf, die ebenfalls nach hierfür 20 geläufigen Methoden nachgewiesen werden können. Die Verbindungen zeigen eine hohe Affinität in bezug auf das Bindungsverhalten an kappa-Rezeptoren. Sie eignen sich ferner zum Schutz vor und zur Behandlung von Hirnödemen und Unterversorgungszuständen des Zentralnervensystems, vor allem Hypoxie.

Die Verbindungen können daher als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin verwendet werden. Ferner eignen sie sich als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften.

25 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze.

Die Gruppe A steht für Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen, insbesondere für Methyl oder Ethyl aber auch für Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl. Die Gruppe OA ist dementsprechend vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, ferner Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy, die Gruppe -NA- vorzugsweise N-Methyl-, die Gruppe -NHA Methyl-NH und die Gruppe -NA<sub>2</sub> N,N-Dimethylamino. 30

Dementsprechend haben die nachstehenden Gruppen die im folgenden genannten bevorzugten Bedeutungen:

-NH-CO-A: Acetamido, Propionamido;

-NA-CO-A: N-Methylacetamido, N-Methylpropionamido.

35 Ar ist bevorzugt unsubstituiertes Phenyl, ferner bevorzugt o-, m- oder p-Aminophenyl, weiterhin bevorzugt o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl. Unter den substituierten Phenylresten sind die in p-Stellung, aber auch die in m-Stellung bevorzugt.

Die Gruppe -alk bedeutet vorzugsweise -CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

40 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sind jeweils unabhängig voneinander besonders bevorzugt Phenyl, ferner auch p-Fluorphenyl oder p-Chlorphenyl.

Ebenso können R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> vorzugsweise auch über ihre ortho-Positionen durch eine direkte Bindung oder über eine O- oder eine Methylenbrücke miteinander verbunden sein.

R<sup>3</sup> bedeutet besonders bevorzugt H oder OH, ferner auch OA oder Methyl.

45 R<sup>4</sup> bedeutet vorzugsweise Phenyl, p-Hydroxyphenyl, p-Methoxyphenyl, ferner p-F-, p-Cl- oder p-Trifluormethylphenyl, aber auch Alkyl, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl oder Pentyl.

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder Cl, ferner OH oder Methoxy.

50 Der Rest Q besitzt vorzugsweise die folgenden Bedeutungen:

N-Methyl-N-(1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl)-amino;

N-Methyl-N-[1-phenyl-2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-amino;

N-Methyl-N-(1-p-hydroxyphenyl-2-pyrrolidino-ethyl)-amino;

N-Methyl-N-[1-p-hydroxyphenyl-2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-amino

55 N-Methyl-N-[1-(p-methoxyphenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-amino;

N-Methyl-N-[1-(p-methoxyphenyl)-2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-amino;

N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-3-methyl-butyl)-amino;

N-Methyl-N-[2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-amino;

N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-amino;  
 N-Methyl-N-[2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-amino;  
 2-(Pyrrolidino-methyl)-piperidino;  
 2-(3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-piperidino;  
 5 2-(Pyrrolidino-methyl)-4-ethoxycarbonyl-piperazino;  
 2-(3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-4-ethoxycarbonyl-piperazino;  
 2-(Pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl;  
 2-(3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl;  
 2-(Pyrrolidino-methyl)-pyrrolidino oder  
 10 2-(3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-pyrrolidino.

Z bedeutet Pyrrolidino, welches vorzugsweise unsubstituiert oder in 3-Position durch OH substituiert ist; ferner aber auch durch OA, -O-COCH<sub>3</sub> oder -CH<sub>2</sub>OH substituiert sein kann.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die nachstehenden Formeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- in Ia R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils Phenyl bedeuten;
- in Ib R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils p-Fluor- oder p-Chlorphenyl bedeuten;
- 20 in Ic R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils Phenyl und R<sup>3</sup> H bedeuten;
- in Id R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils Phenyl und R<sup>3</sup> Methyl bedeuten;
- in Ie R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils p-Fluor- oder p-Chlorphenyl und R<sup>3</sup> H bedeuten;
- in If R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen bedeuten;
- 25 in Ig R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen bedeuten;

in 1h R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen die in If oder Ig angegebene Bedeutung haben und R<sup>3</sup> H bedeutet

Weiterhin sind bevorzugt Verbindungen der Formeln I', sowie Ia' bis Ih', die den Formeln I bzw. Ia bis Ih entsprechen, worin jedoch jeweils zusätzlich Q

- 30 (a) N-Methyl-N-(1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl)-amino;
- (b) N-Methyl-N-[1-phenyl-2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-amino;
- (c) N-Methyl-N-[1-(p-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-amino;
- (d) N-Methyl-N-[1-(p-hydroxyphenyl)-2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-amino;
- (e) N-Methyl-N-[1-(p-methoxyphenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-amino;
- 35 (f) N-Methyl-N-[1-(p-methoxyphenyl)-2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-amino;
- (g) N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-3-methyl-butyl)-amino;
- (h) N-Methyl-N-[2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-amino;
- (i) N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-amino;
- (k) N-Methyl-N-[2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-amino;
- 40 (l) 2-(Pyrrolidino-methyl)-piperidino;
- (m) 2-(3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-piperidino;
- (n) 2-(Pyrrolidino-methyl)-4-ethoxycarbonyl-piperazino;
- (o) 2-(3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-4-ethoxycarbonyl-piperazino;
- (p) 2-(Pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl;
- 45 (q) 2-(3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl;
- (r) 2-(Pyrrolidino-methyl)-pyrrolidino oder
- (s) 2-(3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-pyrrolidino bedeutet.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Arylacetamiden der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

II

55 worin Q die bei der Formel I angegebene Bedeutung hat mit einer Verbindung der Formel III



5 worin

10 X Cl, Br, OH, OA, NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, Acyloxy, Ar-alkoxy mit 7-11 C-Atomen oder Aroyloxy mit 6-10 C-Atomen bedeutet

und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die bei Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,  
 oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen Rest Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und/oder R<sup>3</sup> in einen anderen Rest Q,  
 15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und/oder R<sup>3</sup> umwandelt,

oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthält, mit einem solvolysierenden Mittel behandelt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

20 Die Verbindungen der Formel I werden in der Regel nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe sind in der Regel bekannt, oder sie können in Analogie zu bekannten Stoffen nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Sie können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, daß man aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen, wobei man weitere Zwischenprodukte isolieren kann.

Die einzelnen Verfahrensvarianten werden im folgenden näher erläutert.

Die Verbindungen der Formel I sind bevorzugt herstellbar durch Reaktion der Verbindungen der Formel II mit Carbonsäuren der Formel III oder ihren funktionellen Derivaten. Als funktionelle Derivate der Verbindungen der Formel III eignen sich insbesondere die entsprechenden Ester, vor allem die Methyl- oder Ethylester, die Halogenide, Anhydride oder Azide; die Chloride sind bevorzugt.

35 Verbindungen der Formel II sind beispielsweise erhältlich durch Umsetzung von 1-(Chlormethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin mit Pyrrolidin oder 3-Hydroxypyrrolidino-ethan, von 1-Amino-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethan mit Methyljodid, von 1-N-Methylamino-1-phenyl-2-halogen-ethan (Halogen entspricht vorzugsweise Cl od. Br) mit Pyrrolidin oder 3-Hydroxypyrrolidin oder von 1-Halogen-2-N-methylamino-4-methyl-pentan mit Pyrrolidin oder dessen 3-Hydroxyderivat.

40 Ferner kann man Verbindungen der Formel II auch durch Umsetzung von 2-Halogenmethylderivaten des Piperazins oder Piperidins mit Pyrrolidin oder 3-Hydroxypyrrolidin erhalten.

Typische Verbindungen der Formel III sind z.B. Diphenylacetylchlorid, -bromid und -azid, Diphenylessigsäure-methyl- und -ethylester, (Diphenylessigsäure)-anhydrid, Diphenylacetonitril sowie die entsprechenden Derivate der Di-(p-Cl-phenyl)-u. Di-(p-F-phenyl)-essigsäure sowie die entsprechenden Derivate der Hydroxy-diphenylessigsäure bzw. der 2,2-Diphenylpropionsäure.

Die Umsetzung von II mit III bzw. III-Derivaten gelingt zweckmäßig in Anwesenheit oder Abwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. eines halogenierten Kohlenwasserstoffs wie Dichlormethan, Chloroform oder Trichlorethen, eines Alkohols wie Methanol, Ethanol oder Butanol, eines Ethers wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan, eines Amids wie Dimethylformamid (DMF), eines Sulfoxids wie Dimethylsulfoxid (DMSO) und/oder in Gegenwart oder Abwesenheit eines Kondensationsmittels, z.B. einer Base, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°, vorzugsweise 0 und 100°. Als Basen eignen sich z.B. Alkalimetallhydroxide wie NaOH oder KOH, Alkalimetallcarbonate wie Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oder K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tertiäre Amine wie Triethylamin oder Pyridin. Als Lösungsmittel ist Dichlormethan, als Base Triethylamin besonders bevorzugt.

55 Ferner kann man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere der Reste Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und/oder R<sup>3</sup> in einen oder mehrere andere Reste Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und/oder R<sup>3</sup> umwandeln.

So kann man Ethergruppen (z.B. OA-Gruppen) unter Bildung von OH-Gruppen spalten, z.B. durch Behandeln mit Dimethylsulfid-Bortribromid-Komplex, z.B. in Toluol, THF oder DMSO, oder durch Verschmelzen mit Pyridin- oder Anilinhydrohalogeniden, vorzugsweise Pyridinhydrochlorid, bei etwa 150-250 °, oder durch Behandeln mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei etwa 0-110 °.

5 Weiterhin kann man OH-Gruppen verethern, z.B. indem man zunächst die entsprechenden Alkalimetall- (z.B. Na- oder K-)alkoholate, -phenolate oder Salze herstellt und diese mit entsprechenden Halogenverbindungen umsetzt, z.B. mit Alkylhalogeniden wie Methylchlorid, -bromid oder -iodid, Chlor- oder Bromacetamid, zweckmäßig in Gegenwart eines der oben angegebenen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °.

10 Nitrogruppen können zu Aminogruppen reduziert werden, zweckmäßig durch katalytische Hydrierung unter den oben angegebenen Bedingungen, z.B. mit Raney-Ni im Methanol oder Ethanol bei 15-40 ° und Normaldruck.

Aminogruppen können acyliert werden, z.B. mit Säurechloriden wie Acetyl-, Methansulfonyl-, Oxalsäure- oder Bernsteinsäurehalbestere-chlorid, zweckmäßig in inerten Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei 15-40 °.

15 Ferner können Aminogruppen nach an sich bekannten Methoden alkyliert werden.

Eine Base der Formel I kann weiterhin mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden. Für diese Umsetzung kommen Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, 20 Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder 25 Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinmono- und disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden.

30 Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch-aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, 35 Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optischaktiven Camphersulfonsäuren wie  $\beta$ -Camphersulfonsäure.

Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitro-benzoyl-phenyl-glycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

40 Natürlich ist es auch möglich, optisch-aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe (z.B. solche der Formel II) verwendet, die bereits optisch-aktiv sind.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf 45 nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

50 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung 55 dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die

erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Schmerzzuständen aber auch zur Minderung der Folgeschäden nach einer Ischämie verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Analgetika verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. Die Verbindungen der Formel I neigen bei Erhitzen zur Zersetzung, so daß keine eindeutigen Schmelzpunkte ermittelt werden können und dafür ersatzweise die entsprechenden  $R_f$ -Werte (Dünnschichtchromatographie) angegeben werden. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser oder verdünnte Natronlauge hinzu, extrahiert mit Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

HCl = Hydrochlorid.  $R_f$  =  $R_f$ -Wert auf Dünnschicht-Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Art.-Nr. 5715), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1

$[\alpha] = [\alpha]_D^{20}$ , c = 1 in Methanol.

#### Beispiel 1

Eine Lösung von 2,3 g Diphenylelessigsäurechlorid in 100 ml THF wird bei Raumtemperatur mit 2,2 g (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan [erhältlich aus (1S)-1-Amino-1-phenyl-2-chlorethan durch Umsetzung mit (3S)-3-Hydroxypyrrolidin und anschließender Methylierung mit Methyljodid], gelöst in 20 ml THF, tropfenweise versetzt und 10 Minuten gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid,  $R_f$ : 0,60.

Analog erhält man durch Umsetzung von Diphenylelessigsäure-chlorid mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan: N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid,  $R_f$ : 0,61;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethan: N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenylacetamid,  $R_f$ : 0,71; mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(o-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan: N-Methyl-N-[(1S)-1-(o-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid; mit 1-(Pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:

2-Diphenylacetyl-1-(pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  $R_f$ : 0,50;

mit 2-(Pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin: (2S)-1-Diphenylacetyl-2-(pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin,  $R_f$ : 0,20;

mit N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-amin: N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-2,2-diphenylacetamid,  $R_f$ : 0,61;

mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-amin: N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-2,2-diphenyl-acetamid,  $R_f$ : 0,64;

mit N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-3-methyl-butyl)-amin: N-Methyl-N-[2-pyrrolidino-3-methyl-butyl]-2,2-diphenylacetamid;

mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-amin: N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-2,2-diphenyl-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan: N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethan: N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenylacetamid;

- mit 1-((3S)-3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:  
 2-Diphenylacetyl-1-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid;  
 5 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 10 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid.

## Beispiel 2

- Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Bis-(p-Fluor-phenyl)-essigsäure  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 20 H-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-  
 acetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethan:  
 25 N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-  
 acetamid;  
 mit 1-(Pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:  
 30 2-Bis-(p-fluor-phenyl)-acetyl-1-(pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;  
 mit 2-(Pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin:  
 (2S)-1-Bis-(p-fluor-phenyl)-acetyl-2-(pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin;  
 mit N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-amin:  
 N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid;  
 35 mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-amin:  
 N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid;  
 mit N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-3-methyl-butyl)-amin:  
 N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-3-methyl-butyl)-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid;  
 mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-amin:  
 40 N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-  
 acetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethan:  
 45 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid;  
 mit 1-((3S)-3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:  
 2-[Bis-(p-fluor-phenyl)-acetyl]-1-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-  
 50 acetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-  
 55 phenyl)-acetamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-p-methyl-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-  
 acetamid;



mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

5 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid.

10

### Beispiel 3

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Bis-(p-chlor-phenyl)-essigsäure

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

15 N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethan:

20 N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit 1-(Pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:

25 2-[Bis-(p-chlor-phenyl)-acetyl]-1-(pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

mit 2-(Pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin;

(2S)-1-Bis-(p-chlor-phenyl)-acetyl-2-(pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin;

mit N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-amin: N-Me

thyl-N-(2-pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

30 mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-amin:

N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit N-Methyl-N-[2-pyrrolidino-methyl-butyl]-amin: N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-3-methyl-butyl)-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-amin:

35 N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethan:

40 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit 1-((3S)-3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:

45 2-[Bis-(p-chlor-phenyl)-acetyl]-1-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethan:

50 N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

55 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-

acetamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-chlor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-chlor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-

acetamid;

5 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-

acetamid.

#### Beispiel 4

10

Eine Lösung von 4,6 g (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan [erhältlich aus (1S)-1-Amino-1-phenyl-2-chlorethan durch Umsetzung mit (3S)-3-Hydroxypyrrolidin und anschließende Methylierung mit Methyljodid] in 200 ml Dichlormethan wird mit 30 ml Trimethylamin-Lösung (33%ig) versetzt. Anschließend tropft man unter Rühren eine Lösung von 1 Äquivalent 9-Fluoren-carbonsäurechlorid in 200

15

ml Dichlormethan hinzu, rührt 2Std. bei Raumtemperatur und erhält nach üblicher Aufarbeitung N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluoren-carboxamid, Rf: 0,61.

Analog erhält man durch Umsetzung von 9-Fluoren-carbonsäure-chlorid

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-pyrrolidino)-ethan: N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl]-9-fluoren-carboxamid, Rf: 0,67;

20

mit 1-(Pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:

2-(9-Fluoren-carbonyl)-1-(pyrrolidinomethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, Rf: 0,77;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methyl-phenyl)-2-pyrrolidino)-ethan:

25

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methyl-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-ethoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-ethoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

mit 1-[(3S)-3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:

2-(9-Fluoren-carbonyl)-1-[(3S)-3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

30

mit (2S)-2-(Pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin:

(2S)-1-(9-Fluoren-carbonyl)-2-(pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin;

mit N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-amin:

N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-9-fluoren-carboxamid;

mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-amin:

35

N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-9-fluorencarboxamid;

mit N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-3-methyl-butyl)-amin:

N-Methyl-N-[2-(1-pyrrolidino-3-methyl)-butyl]-9-fluoren-carboxamid;

mit N-Methyl-N-(2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl)-amin:

N-Methyl-N-(2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl)-9-fluorencarboxamid;

40

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

45

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

50

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

55

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluorencarboxamid;

mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:

N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluorencarboxamid.

#### Beispiel 5

- 5 Analog Beispiel 4 erhält man durch Umsetzung von 9-Xanthencarbonsäure-chlorid mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl]-9-xanthen-carboxamid, Rf: 0,77;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-xanthencarboxamid, Rf: 0,64;  
10 mit 1-(Pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:  
2-(9-Xanthen-carbonyl)-1-(pyrrolidinomethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methyl-phenyl)-2-pyrrolidino-ethan:  
15 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methyl-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-ethoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-ethoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit 1-((3S)-3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin:  
2-(9-Xanthen-carbonyl)-1-[(3S)-3-hydroxy-pyrrolidino-methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;  
20 mit 1-(Pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin:  
2-(9-Xanthen-carbonyl)-1-(pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, Rf: 0,76;  
mit (2S)-2-(Pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin:  
(2S)-1-(9-Xanthen-carbonyl)-2-(pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin;  
mit N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-amin;  
25 N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-4-methyl)-pentyl)-9-xanthen-carboxamid;  
mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-amin:  
N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-3-methyl-butyl)-amin: M-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-3-methyl-butyl)-9-xanthen-carboxamid;  
30 mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-amin:  
N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethan:  
35 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
40 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
45 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-xanthencarboxamid;  
50 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-xanthencarboxamid.

#### Beispiel 6

- 55 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 2,2-Di-phenyl-propionsäurechlorid mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethan:

- N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid;  
mit 1-(Pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:  
5 2-(2,2-Diphenylpropionyl)-1-(pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, Rf: 0,65;  
mit 2-(Pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin:  
(2S)-1-(2,2-Diphenylpropionyl)-2-(pyrrolidino-methyl)-pyrrolidin;  
mit N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-amin;  
N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-2,2-diphenyl-propionamid;  
10 mit N-Methyl-N-[2-(1-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl)-pentyl]-amin:  
N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-2,2-diphenyl-propionamid;  
mit N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-3-methyl-butyl)-amin:  
N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-3-methyl)-butyl)-2,2-diphenyl-propionamid;  
mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-amin:  
15 N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-2,2-diphenyl-propionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid  
20 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid;  
mit 1-((3S)-3-Hydroxy-pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:  
2-(2,2-Diphenylpropionyl)-1-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
25 N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
30 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-trifluormethyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methyl-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
35 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
40 N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylpropionamid.

#### Beispiel 7

- Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 2,2-Bis-(p-fluor-phenyl)-propionsäure  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
45 N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-propionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-propionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethan:  
50 N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-propionamid;  
mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-propionamid;  
mit 1-(Pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:  
55 2-[2,2-Bis-(p-fluor-phenyl)-propionyl]-1-(pyrrolidino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;  
mit N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-amin:  
N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-propionamid;  
mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-amin:

- N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-propionamid;  
 mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-amin:  
 N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-propionamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 5 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-  
 propionamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-pro-  
 pionamid.

10 Beispiel 8

- Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 2,2-Bis-(p-chlor-phenyl) propionylchlorid  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 15 N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-di-(p-chlor-phenyl)-propionamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-di-(p-chlor-phenyl)-  
 propionamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethan:  
 20 N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-di-(p-chlor-phenyl)-propionamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-di-(p-chlor-phenyl)-  
 propionamid;  
 mit N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-amin:  
 25 N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-propionamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-  
 propionamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 30 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-amino-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-  
 propionamid;  
 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-chlor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-chlor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-  
 propionamid;  
 35 mit (1S)-1-Methyl-amino-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-fluor-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-  
 propionamid.

40 Beispiel 9

- Man löst 4,3 g Bis-(p-chlorphenyl)-essigsäurehydrazid [z.B. erhältlich aus dem entsprechenden Ethylester durch Umsetzung mit Hydrazin] in 200 ml stark verdünnter Salzsäure, tropft unter Rühren bei 0° eine Lösung von 2,0 g NaNO<sub>2</sub> in 40 ml Wasser hinzu, rührt 30 Min. und extrahiert das gebildete Azid mit Dichlormethan. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Konzentrieren auf 50 ml wird das so erhaltene Reagenz zu  
 45 einer Lösung von (1S)-1-Methyl-amino-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethan und 4 ml Triethylamin in 100 ml Dichlormethan zugetropft. Man rührt noch 2 Std. bei 20° und erhält nach üblicher Aufarbeitung N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid.

50 Beispiel 10

- Man hydriert eine Lösung von 1 g N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-benzyloxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid in 25 ml Ethylacetat an 0,5 g 5%iger Pd-C bei 20° und 1 bar bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme, filtriert, dampft ein und erhält N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-  
 55 ((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-di-phenyl-acetamid.

Analog erhält man aus den entsprechenden o- und m-Benzyloxy-derivaten:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(o-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(m-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid;

- N-Methyl-N-[(1S)-1-(o-hydroxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(m-hydroxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(o-hydroxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(m-hydroxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;  
 5 N-Methyl-N-[(1S)-1-(o-hydroxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(m-hydroxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid.  
 Analog erhält man aus den entsprechenden p-Benzoyloxy-derivaten:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-chlor-phenyl)-acetamid;  
 10 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-bis-(p-fluor-phenyl)-acetamid.

#### Beispiel 11

- Man löst 3,2 g N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid in 150 ml  
 15 Dichlormethan tropft unter Rühren 1 Äquivalent Methyljodid, gelöst in 10 ml Dichlormethan, hinzu,  
 konzentriert die Lösung und erhält nach üblicher Aufarbeitung N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-  
 pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid, Rf: 0,60.  
 Analog erhält man durch Umsetzung mit Methyljodid  
 aus  
 20 N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid: N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid, Rf: 0,61;  
 aus  
 N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenylacetamid: N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenylacetamid, Rf: 0,71;  
 25 aus  
 N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid: N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid, Rf: 0,61.

#### Beispiel 12

- 30 Analog Beispiel 10 erhält man durch Hydrierung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-di-phenyl-2-benzyloxy-acetamid:  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-di-phenyl-2-hydroxy-acetamid.  
 Analog erhält man durch Hydrierung der entsprechenden 2,2-Diphenyl-2-benzyloxy-acetamide:  
 35 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy-acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy-acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy-acetamid;  
 40 N-Methyl-N-(2-pyrrolidino-4-methyl-pentyl)-2,2-diphenyl-2-hydroxy-acetamid;  
 N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-4-methyl-pentyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy-acetamid;  
 N-Methyl-N-(2-(pyrrolidino-3-methyl-butyl)-2,2-diphenyl-2-hydroxy-acetamid;  
 N-Methyl-N-[2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-3-methyl-butyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy-acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-hydroxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy-  
 45 acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-chlor-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy-acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(p-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy-acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy-  
 50 acetamid;  
 N-Methyl-N-[(1S)-1-(2,4-di-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenyl-2-hydroxy-acetamid.  
 Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

#### Beispiel A: Injektionsgläser

- 55 Eine Lösung von 100 g N-Methyl-N-[1-phenyl-2(3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-diphenylelessigsäureamid und 5 g Dinatrium-hydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril

verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

- 5 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g 2-(2,2-Diphenyl-propionyl)-1-(1-pyrrolidinylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

- 10 Man bereitet eine Lösung aus 1 g N-Methyl-N-[(1S)-(4-methoxy-phenyl)-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

15 Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

20 Beispiel E: Tabletten

- Ein Gemisch von 1 kg N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-9-fluoren-carboxamid, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

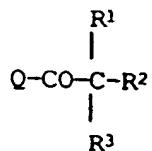
Beispiel F: Dragees

- 30 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Patentansprüche

1. Arylacetamide der Formel I

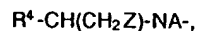
35



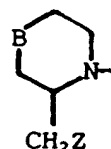
I

40

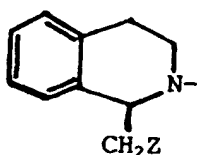
45 worin  
Q



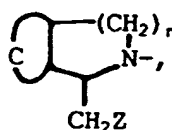
50



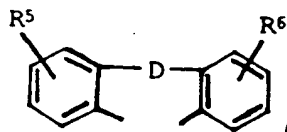
55



oder



R<sup>1</sup> Ar, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Cycloalkyl-alk mit 4-8 C-Atomen,  
 R<sup>2</sup> Ar,  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch



5

10

15

20

25

30

35

R<sup>3</sup> H, OH, OA oder A,  
 R<sup>4</sup> A oder Phenyl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach durch F, Cl, Br, I, OH, OA, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A oder NA<sub>2</sub> substituiert sein kann,  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, OA, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> oder Methylendioxy,  
 A Alkyl mit 1-7 C-Atomen,  
 B CH<sub>2</sub>, O, NH, NA, N-COA, N-COOA oder eine Bindung,  
 C ein ankondensiertes Ringsystem mit 3-5 C-Atomen, wobei gegebenenfalls ein C-Atom durch S, N oder O ersetzt sein kann und welches gegebenenfalls ein- oder zweifach durch F, Cl, Br, I, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NH-COA, NA-COA oder NH-CONH<sub>2</sub> substituiert sein kann,  
 D CH<sub>2</sub>, O, S, NH, NA, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>NA- oder eine Bindung,  
 Z 1-Pyrrolidinyl, welches gegebenenfalls einfach durch OH, OA, O-COCH<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>OH substituiert sein kann,  
 Ar einen mono- oder bicyclischen aromatischen Rest, der gegebenenfalls ein N-, O- oder S-Atom enthalten kann und ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH, OA, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCOA und/oder NHCONH<sub>2</sub> substituiert sein kann,  
 -alk einen Alkylrest mit 1-7 C-Atomen  
 und  
 n 1 oder 2  
 bedeuten,  
 sowie deren Salze.

2.

40

45

- a) N-Methyl-N-[1-phenyl-2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid;
- b) 2-(2,2-Diphenylpropionyl)-1-(1-pyrrolidinylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
- c) N-Methyl-N-[(1S)-1-(4-methoxyphenyl)-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid;
- d) N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidino)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid;
- e) N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-hydroxypyrrolidino)-ethyl]-9-fluoren-carboxamid;
- f) N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidino]-ethyl-2,2-di-(4-fluorophenyl)-acetamid;
- g) N-Methyl-N-[1-(2-methylpropyl)-2-pyrrolidino-ethyl]-2,2-diphenylacetamid;
- h) N-Methyl-N-[1-phenyl-2-(3-hydroxy-pyrrolidino)-ethyl]-2,2-bis-(4-fluorophenyl)-acetamid.

3. Verfahren zur Herstellung eines Arylacetamids der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

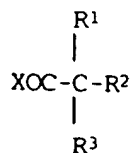
50

Q-H II,

worin Q die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
 mit einer Verbindung der Formel III

55





III,

worin

10 X Cl, Br, OH, OA, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, Acyloxy, Ar-alkoxy mit 7-11 C-Atomen oder Aroyloxy mit 6-10 C-Atomen bedeutet

und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

15 oder daß man in einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 einen Rest Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und/oder R<sup>3</sup> in einen anderen Rest Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und/oder R<sup>3</sup> umwandelt,

oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthält, mit einem solvolysierenden Mittel behandelt,

20 und/oder daß, man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze  
25 zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Darreichungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I, gemäß Anspruch 1, und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

30 6. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch  
35 unbedenklichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln.

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 10 7103

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 374 756 (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1,3-8; Beispiele *	1,3-7	C07D207/12
D	& DE-A-3 935 371 ---		C07D217/06
A	EP-A-0 483 580 (MERCK PATENT GMBH) * Beispiel 1; Beispiele A-D; Ansprüche *	1,3-7	C07D217/14
A	WO-A-9 108 206 (DR. LO. ZAMBELETTI S.P.A.) * Ansprüche; Tabelle II *	1,3-7	C07D295/12
A	EP-A-0 330 467 (GLAXO GROUP LTD.) * Seite 4, Zeile 6 - Seite 5, Zeile 41; Ansprüche; Beispiele 1,20 *	1,3-7	C07D311/84
A	EP-A-0 232 989 (DR. LO. ZAMBELETTI S.P.A.) * Ansprüche; Tabellen 1,2 *	1,3-7	C07D401/06
A	WO-A-9 108 205 (DR. LO. ZAMBELETTI S.P.A.) * Ansprüche; Tabelle II *	1,3-7	C07D405/06
A	US-A-4 192 883 (H. COUSSE ET AL.) * Beispiele 1,2,5 *	1,3	A61K31/40
A	FR-A-2 421 891 (PIERRE FABRE S.A.) * Seite 2, Reaktionsschema *	1,3	A61K31/47
	-----		A61K31/35
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
Berichtsort BERLIN			Abgabedatum der Recherche 09 AUGUST 1993
Prüfer HASS C.			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung F : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			